

DOCKET NO.: 270280US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Mauro NAPOLETANO, et al.
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HEREWITH
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/12071
INTERNATIONAL FILING DATE: October 28, 2003
FOR: 9A-AZALIDES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Italy	MI2002A 002292	29 October 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/12071. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423
Corwin P. Umbach, Ph.D.
Registration No. 40,211

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Rec'd PCT/PTO 15 APR 2005

PC/EP U 3 / 1 2 0 7 1

Mod. C.E. - 1-4-7

MODULARIO
L. 24 - 181



REC'D 27 NOV 2003

WIPO PCT

10/531462

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002 A 002292

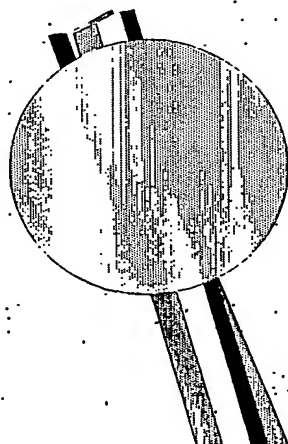
*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, Il **16 OTT. 2003**

IL DIRIGENTE

Paola Giuliano
Dressa Paola Giuliano



AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ZAMBON GROUP S.p.A. codice 00691950240
Residenza VICENZA (VI)
2) Denominazione _____ codice _____
Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome PANOSSIAN Stefano cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza ZAMBON GROUP S.p.A.
via Lillo del Duca n. 10 città BRESSO cap 20091 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/d/sci) G07H gruppo/sottogruppo _____

9a-Azalidi ad attività antiinfiammatoria

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) NAPOLETANO Mauro 3) MORIGGI Ermanno
2) MEREU Andrea 4) ORNAGHI Fernando

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 56
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. 1
Doc. 3) ☐ RIS
Doc. 4) ☐ RIS
Doc. 5) ☐ RIS
Doc. 6) ☐ RIS
Doc. 7) ☐

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
~~sezione chimica, fisica o biologica~~ riferimento procura generale _____
designazione inventore _____
documenti di priorità con traduzione in italiano _____
autorizzazione o atto di cessione _____
nominativo completo del richiedente _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

controlla singole priorità

____/____/____/____/____/____

8) attestati di versamento, totale € QUATTROCENTOSETTANTADUE/56

COMPILATO IL 23/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Stefano Panossian

obbligatorio

CONTINUA SI/NO SI

N. iscriz. Albo 282 BM

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

C.C.I.A.A. _____

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002292

Reg. A.

L'anno DUEMILADUE

DUEMILADUE

LABENTINOVE

del mese di OTTOBRE

Il(I) richiedente(i) sopradenotato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da _____

01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Stefano Panossian



M. CORTONESI

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 01

DOMANDA N. MI2002A 002292

REG. A

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

Denominazione		codice	
Residenza		codice	
Denominazione		codice	
Residenza		codice	
Denominazione		codice	
Residenza		codice	
Denominazione		codice	
Residenza		codice	
Denominazione		codice	
Residenza		codice	

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
05 MORAZZONI Gabriele	
06 PELLACINI Franco	

F. PRIORITA

nazione o organizzazione	tipo di priorit	numero di domanda	data di deposito	allegato S/n	SCIoglimento RISERVE
					Data N° Protocollo

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Stefano Panossian
Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 BM

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRELIMINARE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 00002

REG. A

DATA DI DEPOSITO

9/10/2002

DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

9a-Azalidi ad attività antiinfiammatoria

L. RIASSUNTO

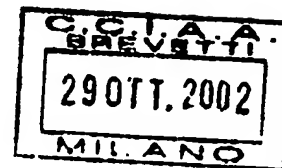
Vengono descritti macrolidi ad attività antiinfiammatoria e più in particolare, 9a-azalidi privi del cladinossio in posizione 3 ad attività antiinfiammatoria, loro sali farmaceuticamente accettabili e composizioni farmaceutiche che li contengono in qualità di principio attivo.

M. DISEGNO



"9a-Azalidi ad attività antiinfiammatoria"

Descrizione



La presente invenzione riguarda macrolidi ad attività antiinfiammatoria e più in particolare, riguarda 9a-azalidi privi del cladinio in posizione 3 ad attività antiinfiammatoria, loro sali farmaceuticamente accettabili e composizioni farmaceutiche che li contengono in qualità di principio attivo.

MI 2002 A 002292

È noto che numerosi antibiotici, in aggiunta alle loro proprietà antibiotiche, sono dotati di proprietà antiinfiammatorie [Clin. Immunother., 1996, 6, 454-464].

Azitromicina (The Merck Index, XIII edizione, n° 917, pag. 159) è il prototipo di una classe di macrolidi antibiotici definiti comunemente azalidi ampiamente utilizzati in terapia nel trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, di infezioni odontostomatologiche, della cute, dei tessuti molli e nelle uretriti non gonococciche (da Chlamydia trachomatis).

Le azalidi possiedono rispetto ai macrolidi classici un esteso spettro d'azione, una migliore penetrazione tissutale ed una emivita che ne permette un'unica somministrazione giornaliera.

L'interesse della comunità scientifica si è recentemente rivolto verso le attività immunomodulatorie ed antiinfiammatorie degli antibiotici macrolidi [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1998, 41, Suppl. B, 37-46].

Tali attività sono ben documentate sia da studi clinici sia da esperimenti in vivo ed in vitro.

I macrolidi si sono rivelati utili nella terapia di patologie infiammatorie quali le panbronchioliti [Thorax, 1997, 52, 915-918], l'asma bronchiale [Chest, (1991), 99, 670-673], la COPD (CHEST 2001, 120, 730-733) e Azitromicina, in

particolare, si è dimostrata efficace nel migliorare la funzionalità polmonare in pazienti affetti da fibrosi cistica [The Lancet, (1998), 351, 420].

L'attività in vitro dei macrolidi si è rivelata particolarmente efficace nella modulazione delle funzioni metaboliche di alcune cellule del sistema immunitario come neutrofili [The Journal of Immunology, 1997, 159, 3395-4005] e linfociti T [Life Science, 1992, 51, PL 231-236] e nella modulazione di mediatori dell'infiammazione quali la interleuchina 8 (IL8) [Am. J. Respir. Crit. Care Med., (1997), 156, 266-271] o l'interleuchina 5 (IL-5) (domande di brevetto EP 0775489 ed EP 0771564, a nome Taisho Pharmaceutical Co., Ltd).

I neutrofili, in particolare, costituiscono la prima linea cellulare reclutata nel sito di infezione o di lesione tissutale nelle primissime fasi di una risposta infiammatoria.

Un non fisiologico accumulo di neutrofili nel tessuto infiammato, la loro attivazione, il seguente rilascio di proteasi e l'incremento della produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno caratterizzano alcune forme di risposta infiammatoria che, il più delle volte, degenerano in condizioni patologiche.

Sebbene, quindi, i neutrofili siano essenziali nella difesa immunitaria e nel processo infiammatorio è noto che essi siano implicati nelle patologie derivanti dalla maggior parte delle condizioni infiammatorie croniche e dalle lesioni da riperfusione ischemica (Inflammation and fever; Viera 'Stvrtinová, Jan Jakubovsky e Ivan Hùlin; Academic Electronic Press, 1995).

Nel medesimo testo sono riportate le patologie per cui è comprovata l'influenza di un'alterata funzionalità dei neutrofili nella loro genesi e/o nel loro sviluppo: tra queste sono citate l'aterosclerosi, i danni da riperfusione ischemica, l'artrite

reumatoide, vasculiti e glomerulonefriti di derivazione autoimmune ed infiammazioni polmonari croniche come la ARDS (adult respiratory distress syndrome).

La COPD (chronic obstructive pulmonary disease) è una patologia cronica caratterizzata da infiammazione e progressiva distruzione del tessuto polmonare causata dalla massiccia presenza di neutrofili attivati con conseguente rilascio di metallo proteinasi ed aumento della produzione di radicali dell'ossigeno [Am. J. Respir. Crit Care Med., 1996, 153, 530-534][Chest, 2000, 117 (2 Suppl), 10S-14S].

La somministrazione di macrolidi a soggetti asmatici è accompagnata da una riduzione della ipersecrezione e della ipersensibilità bronchiale conseguente ad una loro interazione anti-ossidativa ed anti-infiammatoria con i fagociti ed in particolare con i neutrofili; questa interazione impedirebbe a molti lipidi bioattivi, implicati nella patogenesi dell'asma bronchiale, di esplicare la loro attività membrana-destabilizzante proinfiammatoria (Inflammation, Vol. 20, No. 6, 1996).

Nella descrizione della domanda di brevetto HR20010301 a nome Pliva è ben descritta l'attività antiinfiammatoria di Azitromicina, noto antibatterico.

In essa si conferma la capacità dell'azalide di indurre l'apoptosi nei neutrofili umani in vitro come già riportato in letteratura [J. Antimicrob. Chemother., 2000, 46, 19-26] e si evidenzia come la sua attività antiinfiammatoria sia in linea con quanto è stato descritto per i macrolidi classici (anelli lattonici a 14 termini); nel particolare si è provato che la somministrazione di Azitromicina promuove la degranolazione dei neutrofili umani, inibisce la produzione di specie reattive

dell'ossigeno nei neutrofili stimolati ed inibisce, inoltre, il rilascio di interleuchina 8 che è un potente fattore attivante e chemiotattico specifico per i neutrofili.

La peculiare efficacia terapeutica dei macrolidi in patologie in cui i tradizionali farmaci antiinfiammatori, quali ad esempio i corticosteroidi, si sono rivelati inefficaci [Thorax, (1997), 52, 915-918, già citato] giustifica il notevole interesse nei confronti di questa nuova potenziale classe di antiinfiammatori.

Tuttavia, il fatto che i macrolidi classici posseggano una potente attività antibatterica non ne consente l'uso allargato nel trattamento cronico di processi infiammatori non causati da microrganismi patogeni; questo, infatti, potrebbe causare la rapida insorgenza di ceppi resistenti.

Sarebbe quindi desiderabile disporre di nuove sostanze a struttura macrolidica che presentino attività antiinfiammatoria e che siano al tempo stesso prive di proprietà antibiotiche.

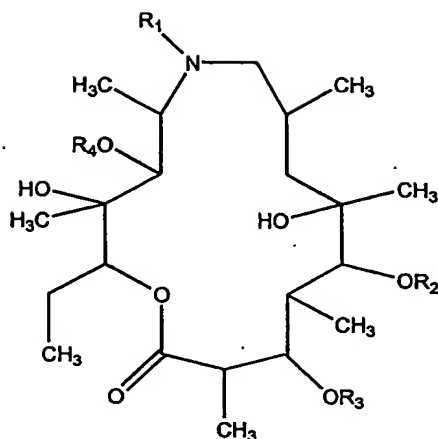
In letteratura sono descritte alcune classi di derivati macrolidici dotate di attività antiinfiammatoria.

Ad esempio nelle già citate domande di brevetto europeo a nome Taisho vengono rivendicati derivati di eritromicina modificati in posizione 3, 9, 11, e 12, come potenti inibitori della sintesi di IL-5.

Nella domanda di brevetto WO 00/42055 a nome Zambon Group sono descritti 3'-desdimetilammino-9-ossimmino macrolidi dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica.

Derivati di Azitromicina, privi di cladinomio e desosamina di formula





in cui

R_1 è un atomo di idrogeno, un alchile inferiore o un alcanoile inferiore; R_2 , R_3 ed R_4 , uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o un alcanoile inferiore; vengono descritti come antiinfiammatori nel brevetto US 4,886,792 (Sour Pliva); nello stesso brevetto sono inoltre rivendicati degli intermedi nella sintesi dei composti sopra indicati in cui R_2 è desosamina, R_3 ed R_4 sono un atomo d'idrogeno ed R_1 ha i significati già riportati.

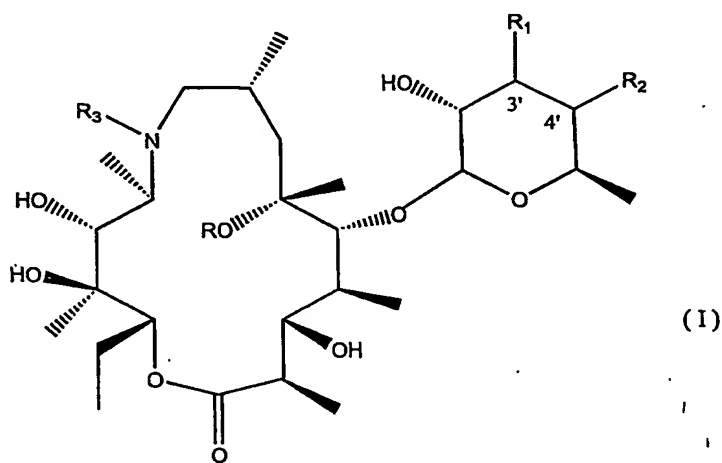
L'uso di eritromicina come antiinfiammatorio che agisce riducendo il rilascio di interleuchina 1 attraverso l'inibizione della glicoproteina di mammifero mdr-P è rivendicato nella domanda di brevetto WO 92/16226 a nome Smith-Kline Beecham Corporation.

L'uso di Azitromicina per il trattamento di patologie infiammatorie non infettive è rivendicato nella già citata domanda di brevetto HR20010301 a nome Pliva.

Del resto, un trattamento diverso da quello acuto con sostanze che possiedono una comprovata attività antimicrobica è altamente sconsigliato in quanto, come abbiamo già ricordato, esso causerebbe la rapida insorgenza di ceppi resistenti e, di conseguenza, il vanificarsi di una valida terapia antibiotica.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato che rimuovendo il cladiniosio in posizione 3 da 9a-azalidi si ottengono dei composti dotati di potente attività antiinfiammatoria e sostanzialmente privi di proprietà antibiotiche.

Costituiscono pertanto oggetto della presente invenzione i composti di formula



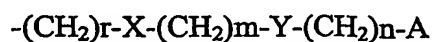
in cui

R è un atomo d'idrogeno o un metile

R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino oppure assieme a R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4';

R₂ è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R₁ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4';

R₃ è un alchile C₁-C₅ lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile C₁-C₅ lineare o ramificato, gruppi C₁-C₄ alcossi, gruppi C₁-C₄ alcossicarbonilici, gruppi amminocarbonilici o ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C₆H₄, un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ dove R₆ ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R₃ può essere presente nella forma N-ossidata;

e loro sali farmaceuticamente accettabili;

alla condizione che, quando R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo dimetilammino, R₃ è diverso da un gruppo (C₁-C₅)-alchile.

I composti di formula I in cui R è un atomo di idrogeno, R₁ è un gruppo dimetilammino ed R₃ è un alchile inferiore sono descritti come intermedi di sintesi nel brevetto US 4,886,792 (colonna 3, composto di formula V) a nome Sour Pliva.

I composti di formula I sono macrolidi antiinfiammatori privi di attività antibiotica e sono pertanto utili nel trattamento e nella profilassi di patologie infiammatorie.

Con il termine alchile C₁-C₅ lineare o ramificato si intende un gruppo scelto tra

metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, tert-butile, n-pentile ed isopentile.

Con il termine eteroarile a 5 o 6 termini contenente da 1 a 3 eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo si intendono eterocicli quali pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, pirazolo, tiazolo, isotiazolo, isossazolo, ossazolo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazolo, tiadiazolo.

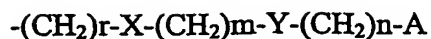
Appare chiaro al tecnico del ramo che la sostituzione con forme parzialmente o totalmente sature degli eteroarili così come la presenza di sostituenti sugli anelli aromatici (fenile od eteroarili) previsti nei significati di A ed Y danno origine a composti che non si discostano dallo spirito dell'invenzione.

Composti preferiti di formula I sono quelli in cui R , R_2 , ed R_3 hanno i significati già riportati ed R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-metil-N-(C_1 - C_3)-alchilammino, un gruppo N-metil-N-(C_1 - C_3)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C_1 - C_4)-acil-N-metilammino oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-acetil-N-metilammino oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

Tra i composti di formula I in cui R , R_1 , R_2 hanno i significati già riportati sono preferiti quelli in cui R_3 è un alchile (C_1 - C_3) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrilico, carbossile, ammino, alchile (C_1 - C_3) lineare o ramificato, gruppi C_1 - C_4 alcossi e ciano oppure una catena di formula





in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

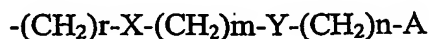
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata;

Nell'ambito di questo gruppo di composti di formula I sono preferiti quelli in cui

R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra

pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

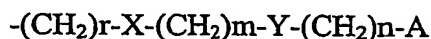
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata;

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

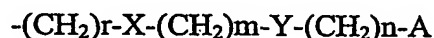
n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata;

Sono inoltre preferiti i composti di formula I in cui R ed R_2 hanno i significati già riportati, R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-metil-N-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alchilammino,

un gruppo N-metil-N-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-metilammino oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4';

contemporaneamente R₃ è un alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrile, carbossile, ammino, alchile (C₁-C₃) lineare o ramificato, gruppi C₁-C₄ alcossi e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C₆H₄ o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

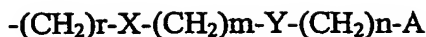
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R₃ può essere presente nella forma N-ossidata;

Nell'ambito di questo gruppo di composti di formula I sono preferiti quelli in cui

R₃ è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

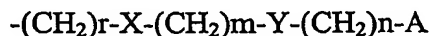
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata;

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;



r è 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata;

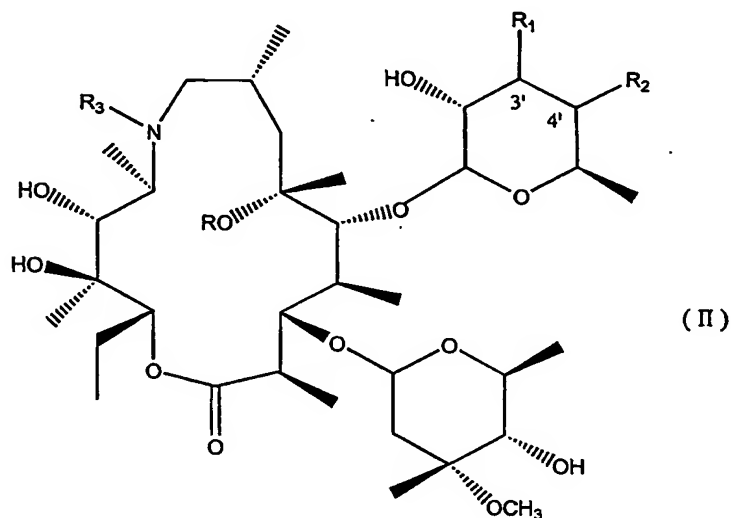
Appartenenti a quest'ultimo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti di formula I in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-acetil-N-metilammino oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I sono sali con acidi organici od inorganici quali acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, nitrico, solforico, fosforico, acetico, tartarico, citrico, benzoico, succinico e glutarico.

Specifici esempi di composti, oggetto della presente invenzione, sono quelli in cui R ed R_2 hanno i significati riportati in formula I ed R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4' oppure R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido o un gruppo N-acetil-N-metilammino e contemporaneamente R_3 è un metile, un benzile, un gruppo 3-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-propile, 3-[(tiofen-2-il-metil)-ammino]-propile, 3-[(furan-2-il-metil)-ammino]-propile, 3-[(imidazol-2-il-metil)-ammino]-propile, 3-(benzilammino)-propile, 3-[2-[(tiazol-2-il-metil)-ammino]-etilammino]-propile, 3-[6-(benzilammino)-esilammino]-propile;

inoltre, l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.

I composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono preparati seguendo uno schema sintetico che comprende la rimozione dell'L-cladinosio in posizione 3 dai composti di formula



in cui

R, R₁, R₂ ed R₃ hanno i significati riportati per i composti di formula I.

La rimozione del cladinosio viene preferibilmente effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale quale, ad esempio, acido solforico od acido cloridrico e di un solvente organico protico quale, ad esempio, acqua, metanolo od etanolo.

I composti di formula II si ottengono da eritromicina A ossima per riarrangiamento di Beckmann, riduzione ad ammina e successiva funzionalizzazione della stessa; gli eventuali interventi sintetici a livello del gruppo dimetilammino in posizione 3' comprendono la N-ossidazione, la rimozione totale oppure la demetilazione e la successiva funzionalizzazione (alchilazione ed acilazione).

Per la sintesi dei composti di formula I in cui il sostituito R è metile lo schema

sintetico è analogo partendo però da 6-O-metileritromicina A ossima oppure, in alternativa, l'azalide di interesse viene metilato secondo tecniche note.

Appare chiaro all'esperto del ramo che, per evitare interferenze con gruppi funzionali eventualmente presenti nelle posizioni in cui si andranno ad apportare modifiche strutturali, sarà più o meno conveniente ed opportuno scegliere una determinata priorità negli interventi sintetici da effettuare.

Così ad esempio l'eventuale intervento sul gruppo dimetilammino in posizione 3' può seguire o precedere la procedura di allargamento dell'anello macrolidico o può costituire il passaggio conclusivo della sintesi stessa.

Ad ulteriore esempio, prendendo in considerazione la rimozione del cladinio, questa viene effettuata in seguito alle reazioni che comportano l'allargamento dell'anello macrolidico e può seguire o precedere le eventuali modifiche strutturali in posizione 3'.

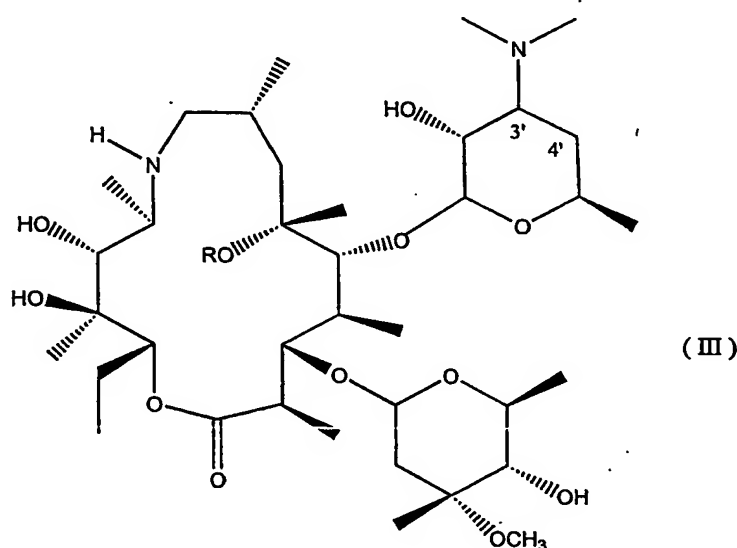
Non vi sono, comunque, in linea di principio, interazioni che vietino la rimozione del cladinio in un altro passaggio intermedio o al termine del processo sintetico.

Queste scelte di procedura saranno dettate, di volta in volta, da esigenze tecniche aventi il fine di ottimizzare il processo sintetico del prodotto di interesse.

Le indicazioni per eseguire le suddette modificazioni strutturali sui macrolidi sono meglio descritte qui di seguito.

Le ossime di eritromicina A, con Z o E configurazione, sono composti noti, disponibili commercialmente e possono essere preparate con tecniche convenzionali quali, ad esempio, quelle citate nel brevetto US 3478014 a nome Pliva o quelle descritte in letteratura (J. C. Gasc e al: The Journal of Antibiotics; 44, 313-330, 1991).

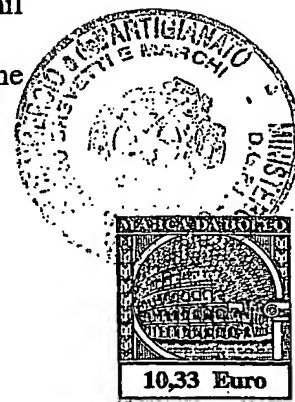
La sintesi di 9-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A viene condotta seguendo tecniche convenzionali quali, ad esempio, il riarrangiamento di Beckmann e la successiva riduzione ad ammina di eritromicina A ossima (brevetto US 4,328,334 Pliva Pharm & Chem Works) (Djokic S. et al J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1986, 1881) a dare i composti di formula



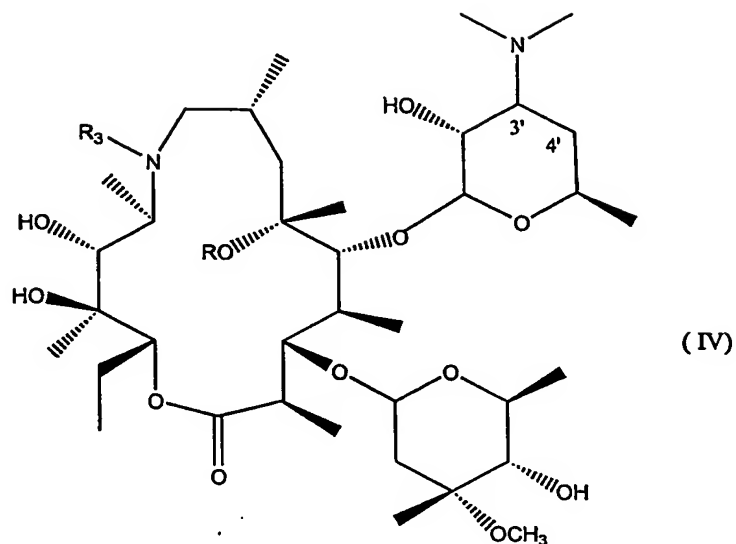
in cui

R ha i significati riportati in formula I.

La sostituzione dell'aza lattone così ottenuto viene effettuata attraverso una reazione di addizione su olefine attivate per ottenere i corrispondenti 9a-ammino-, idrossi- o mercapto-alchil derivati in seguito funzionalizzati all'eteroatomo seguendo le convenzionali tecniche sintetiche; oppure, per ottenere degli N-alchil derivati eventualmente sostituiti, si procede con una reazione di alchilazione riducente attraverso una reazione con aldeidi in presenza di un agente riducente.



Entrambi i metodi portano a composti di formula



in cui

R ed R₃ hanno i significati riportati in formula I.

La metilazione del gruppo 9a ammino secondo la reazione di Eschweiler-Clark con formaldeide in presenza di acido formico è descritta nel brevetto BE 892,357 (Pliva Pharm & Chem Works).

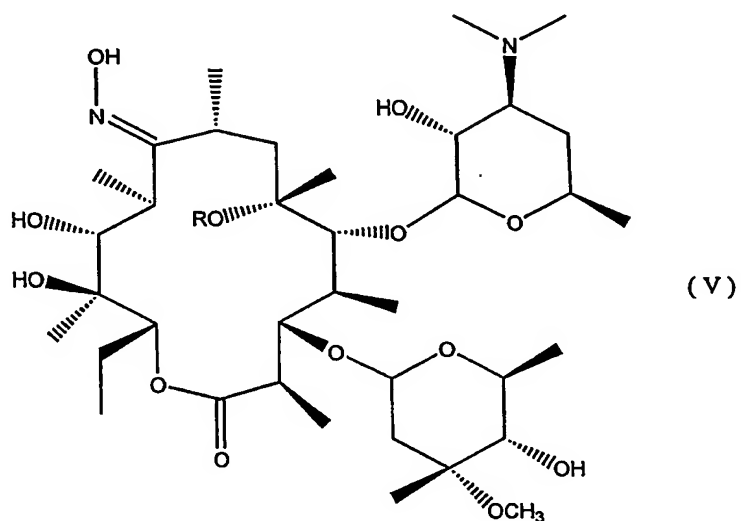
Il brevetto US 4,464,527 (Pfizer Inc.) descrive il processo per ottenere l'N-etil e l'N-(n-propil)-derivato di 9-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A.

La conversione nei corrispondenti N-ossidi avviene, secondo metodi noti, per trattamento con peracidi come, ad esempio, perossido di idrogeno o acido metacloroperbenzoico in presenza di un solvente organico (Brevetto US 3928387, Hoffmann-La Roche Inc., già citato) (J.Am.Chem.Soc.1954,76,3121).

La rimozione del gruppo dimetilammino viene effettuata, secondo metodi noti, per ossidazione, pirolisi ed eventuale riduzione dei 9a-derivati di azitromicina di formula IV.

Appare chiaro all'esperto del ramo che al fine di evitare interferenze con gruppi

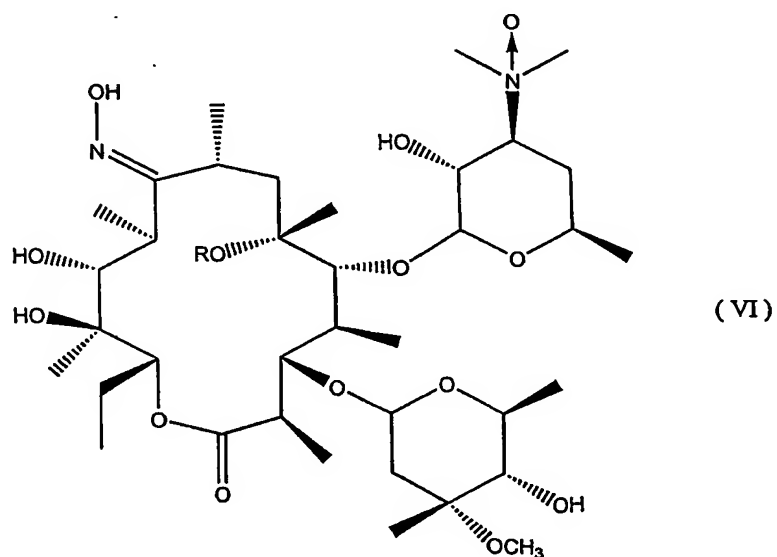
funzionali eventualmente presenti nel sostituito R_3 , la rimozione del gruppo dimetilammino verrà preferibilmente eseguita a partire da intermedi di formula



in cui

R ha i significati già riportati.

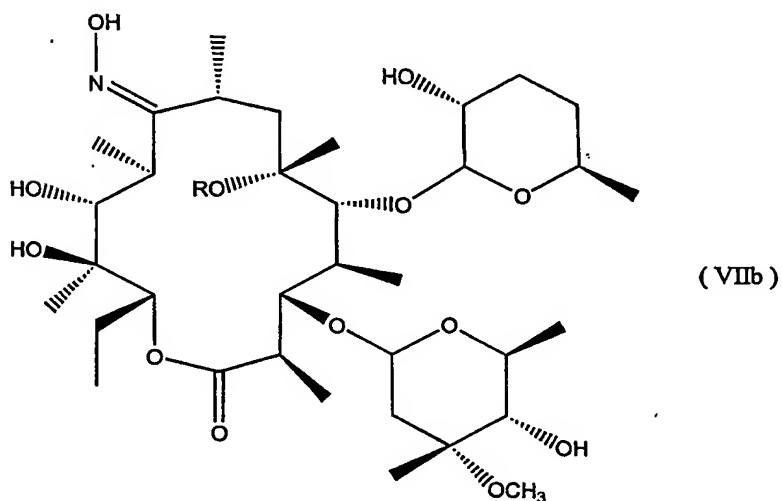
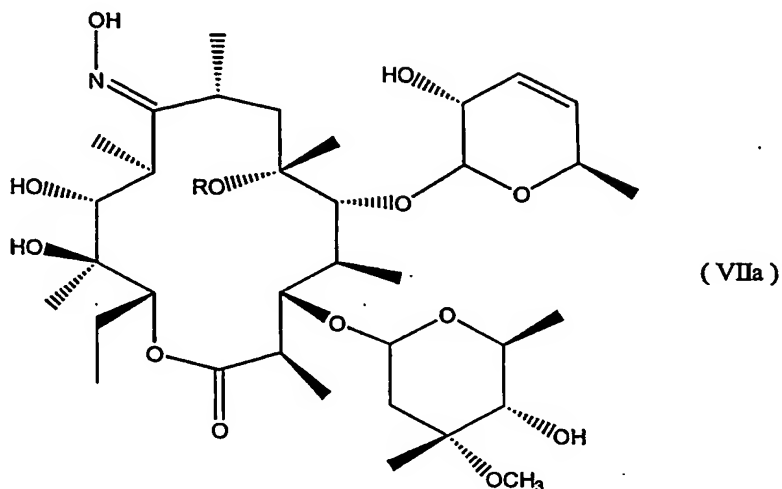
Per ossidazione si ottengono i composti N-ossidi di formula



in cui

R ha i significati già riportati;

essi per pirolisi, seguita eventualmente da riduzione, danno rispettivamente i composti di formula VIIa e VIIb



in cui

R ha i significati già riportati;

i quali vengono trasformati nei corrispondenti composti di formula II in cui R, R₂ ed R₃ hanno i significati già riportati ed R₁ è un atomo di idrogeno oppure assieme ad R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4' per riarrangiamento di Beckmann e riduzione ad ammina dell'ossima in posizione 9 e successiva

funzionalizzazione della 9a-azalide così ottenuta come precedentemente descritto. La mono-demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3' è eseguita, con tecniche convenzionali, per trattamento con benzil cloroformiato in presenza di un eccesso di base, ad esempio idrogeno carbonato alcalino, e di un solvente inerte seguito dall'eliminazione del gruppo benzilossicarbonile in posizione 2' e 3' come descritto nel brevetto US 5,250,518 a nome Pliva; le successive reazioni di acilazione od alchilazione dell'ammina secondaria così ottenuta sono eseguite secondo convenzionali tecniche sintetiche.

Inoltre i composti di formula I in cui $R_1 = R_2 = H$ possono essere preparati per riduzione dei corrispondenti composti di formula I in cui R_1 ed R_2 assieme formano un legame.

Il processo sopra descritto, in una sua applicazione, prevede l'utilizzo come substrato del composto di formula II in cui R è metile, R_1 è un gruppo dimetilammino, R_2 è un atomo di idrogeno ed R_3 è metile (Azitromicina) e consiste nel procedere all'intervento sintetico sul gruppo dimetilammino in posizione 3' e con la rimozione dell'L-cladinosio seguendo le tecniche precedentemente descritte.

Come sopra detto i composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono dotati di attività antiinfiammatoria e sono privi di attività antibiotica.

L'attività farmacologica dei composti di formula I è stata valutata in modelli di infiammazione cutanea e polmonare in confronto a macrolidi noti, quali eritromicina ed azitromicina, dotati sia di attività antiinfiammatoria sia di attività antibiotica.

L'attività antiinfiammatoria è stata valutata in vivo sia come inibizione





dell'edema nell'orecchio di topo indotto da PMA (Phorbol Myristate Acetate) sia come riduzione dell'accumulo di neutrofili nel polmone di ratto indotto da LPS (*E. coli* lipopolisaccaride).

In tutti gli esperimenti i composti oggetto della presente invenzione sono risultati molto attivi come antiinfiammatori e l'attività antiinfiammatoria è risultata essere paragonabile o superiore a quella dei composti di confronto.

Inoltre i composti della presente invenzione non presentano attività antibiotica, come è dimostrato dai tests effettuati, e pertanto possono essere utilizzati in trattamenti cronici di processi infiammatori senza che insorgano indesiderati fenomeni di resistenza.

Risulta quindi evidente come i composti di formula I, dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica, possano essere utili nel trattamento sia acuto che cronico e nella profilassi di patologie infiammatorie in particolar modo di quelle patologie correlate ad un alterata funzionalità cellulare dei neutrofili quali ad esempio l'artrite reumatoide, le vasculiti, le glomerulonefriti, i danni da riperfusione ischemica, l'aterosclerosi, lo shock settico, la ARDS, la COPD e l'asma.

I quantitativi terapeuticamente efficaci dipenderanno dall'età e dalle condizioni fisiologiche generali del paziente, dalla via di somministrazione e dalla formulazione farmaceutica utilizzata; le dosi terapeutiche saranno generalmente comprese tra circa 10 e 2000 mg/die e preferibilmente tra circa 30 e 1500 mg/die.

I composti della presente invenzione per l'impiego in terapia e/o nella profilassi delle patologie sopra indicate saranno preferibilmente utilizzati in una forma farmaceutica adatta alla somministrazione orale, rettale, sublinguale, parenterale,

27

topica, transdermica e inalatoria.

Costituiscono inoltre un ulteriore oggetto della presente invenzione le formulazioni farmaceutiche contenenti un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto di formula I o di un suo sale in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

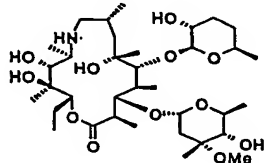
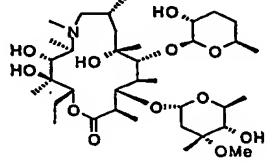
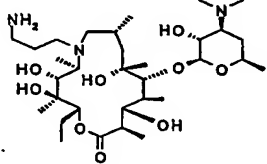
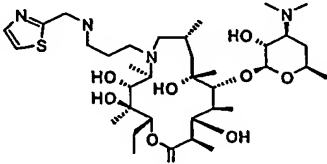
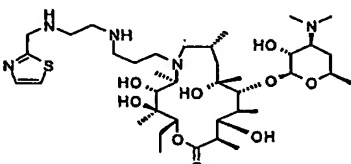
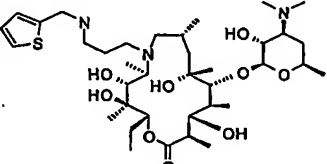
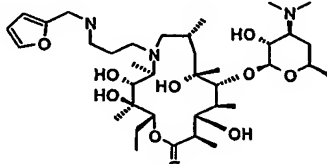
Le formulazioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione potranno essere liquide adatte per la somministrazione orale e/o parenterale come, ad esempio, gocce, sciroppi, soluzioni, soluzioni iniettabili pronte all'uso o preparate attraverso la diluizione di un liofilizzato ma preferibilmente solide o semisolide come compresse, capsule, granulati, polveri, pellets, ovuli, suppositori, creme, pomate, geli, unguenti; oppure ancora soluzioni, sospensioni, emulsioni, o altre forme adatte alla somministrazioni per via inalatoria e transdermica.

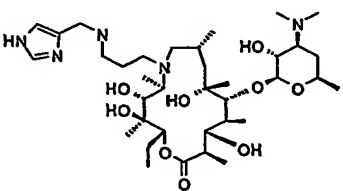
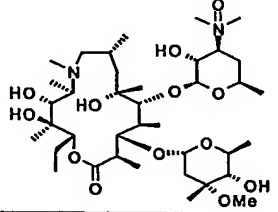
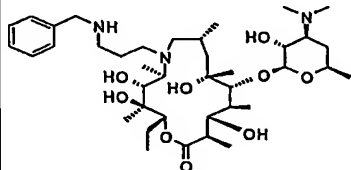
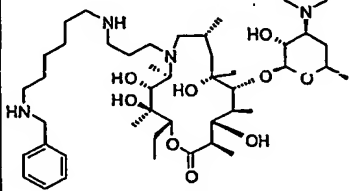
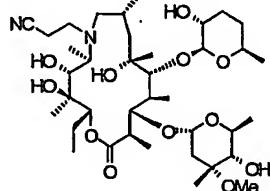
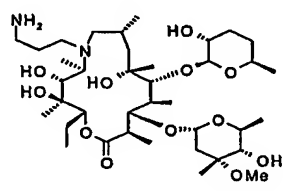
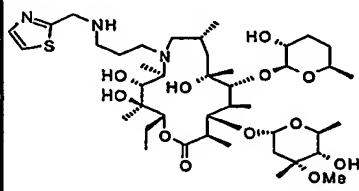
A seconda del tipo di formulazione, oltre ad un quantitativo terapeuticamente efficace di uno o più composti di formula I, esse conterranno degli eccipienti solidi o liquidi o diluenti per uso farmaceutico ed eventualmente altri additivi, normalmente utilizzati nella preparazione di formulazioni farmaceutiche, come addensanti, aggreganti, lubrificanti, disgreganti, agenti aromatizzanti e coloranti.

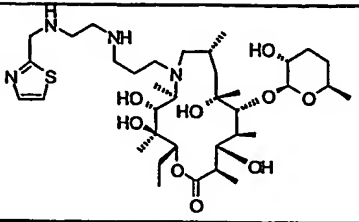
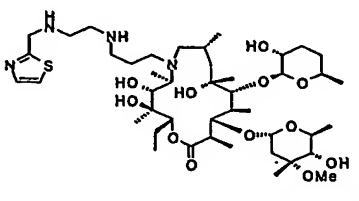
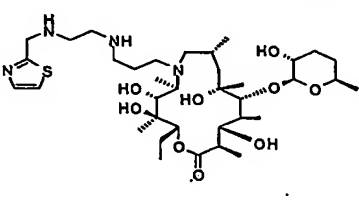
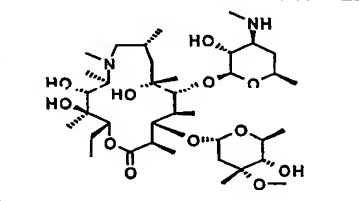
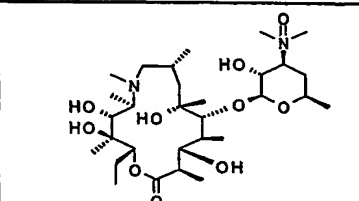
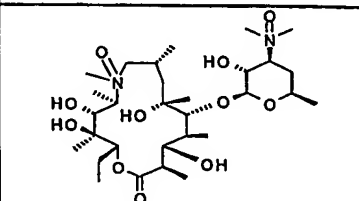
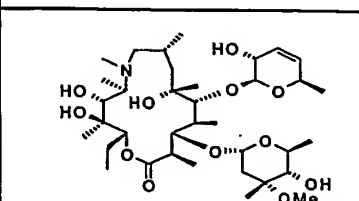
Le formulazioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione possono essere prodotte in accordo con tecniche usuali.

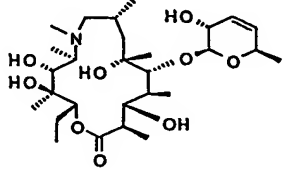
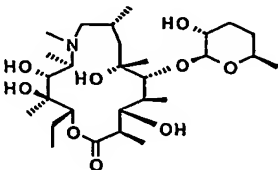
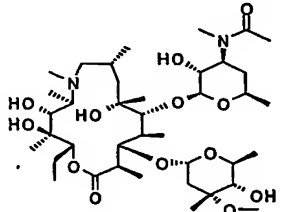
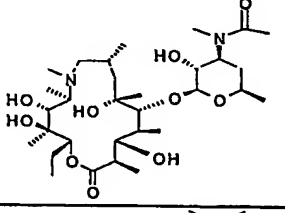
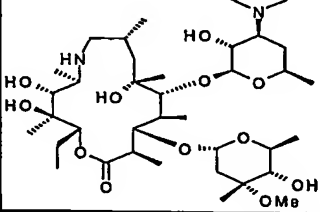
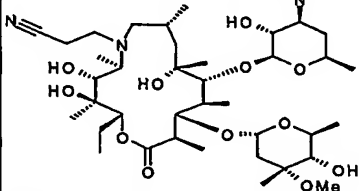
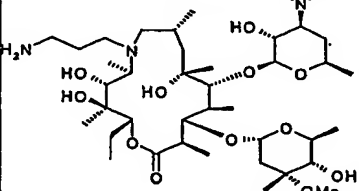
Allo scopo di illustrare meglio la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Nella tabella che li precede sono riportate le strutture chimiche e la caratterizzazione analitica degli intermedi di sintesi e dei composti di formula I.

Intermedio 4		CDCl ₃ : 5.04 (d, 1H, J=4.2, H _{1''}); 4.73-4.78 (m, 1H, H ₁₃); 4.35 (d, 1H, J=7.1, H _{1'}); 4.28 (m, 1H, H ₅); 3.64 (d, J=6.6, H ₁₁); 3.40 (s, 3H, H ₇).
Intermedio 5		CDCl ₃ : 5.10 (d, 1H, J=4.3, H _{1''}); 4.67-4.72 (m, 1H, H ₁₃); 4.36 (d, 1H, J=7.6, H _{1'}); 4.25 (m, 1H, H ₃); 4.12 (m, 1H, H ₅); 3.35 (s, 3H, H _{7''}); 2.35 (s, 3H, NCH ₃).
Intermedio 14		DMSO-d ₆ : 5.0-5.1 (m, 1H, H ₁₃); 4.58 (d, 1H, J=7.4, H _{1'}); 0.77 (t, 3H, J=7.0, H ₁₅).
composto 6		CDCl ₃ : 7.74 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 5.0-5.2 (m, 1H, H ₁₃); 4.50 (d, 1H, J=7.3, H _{1'}); 4.23 (m, 2H, Th-CH ₂); 2.34 (s, 6H, Me ₂ N); 0.89 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 10		CDCl ₃ : 7.72 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 5.01-5.06 (m, 1H, H ₁₃); 4.44 (d, 1H, J=7.3, H _{1'}); 4.18 (m, 2H, Th-CH ₂); 2.27 (s, 6H, Me ₂ N); 0.83 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 9		CDCl ₃ : 7.23, 7.03 and 6.97 (3m, 3H, Tiophenyl); 5.13 (m, 1H, H ₁₃); 4.46 (d, 1H, J=7.3, H _{1'}); 4.06 (m, 2H, T-CH ₂); 2.29 (s, 6H, Me ₂ N); 0.90 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
composto 7		CDCl ₃ : 7.36 (m, 1H, Furyl), 6.28-6.31 (2m, 2H, Furyl); 5.05-5.10 (m, 1H, H ₁₃); 4.45 (d, 1H, J=7.3, H _{1'}); 3.87 (m, 2H, F-CH ₂); 2.28 (s, 6H, Me ₂ N); 0.89 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).

composto 8		CDCl ₃ : 7.58 (m, 1H, N=CH-N Imidazol), 6.97 (s, 1H, N-CH=C Imidazol); 5.10-5.16 (m, 1H, H ₁₃); 4.44 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 2.28 (s, 6H, Me ₂ N); 0.91 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).
intermedio 1		CDCl ₃ : 5.18 (d, J=4.6, 1H, H ₁ "); 4.69 (m, 1H, H ₁₃); 4.56 (d, 1H, J=7.0, H ₁ "); 4.28 (m, 1H, H ₃); 3.40 and 3.21 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 2.33 (s, 3H, NCH ₃).
composto 11		D ₂ O: 7.38 (m, 5H, Ph); 4.9-5.0 (m, 1H, H ₁₃); 4.14 (s, 2H, CH ₂ Ph); 2.73 (s, 6H, Me ₂ N); 0.73 (t, 3H, J=7.1, H ₁₅).
composto 12		DMSO-d ₆ : 7.2-7.35 (m, 5H, Phenyl); 5.00-5.06 (m, 1H, H ₁₃); 4.46 (d, 1H, J=7.4, H ₁ "); 3.67 (m, 2H, Ph-CH ₂); 2.21 (s, 6H, Me ₂ N); 0.75 (t, 3H, J=7.0, H ₁₅).
intermedio 20		CDCl ₃ : 4.92 (d, 1H, J=4.4, H ₁ "); 4.75-4.80 (m, 1H, H ₁₃); 4.39 (d, 1H, J=7.5, H ₁ "); 3.31 (s, 3H, H ₇ "); 0.93 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
intermedio 21		CDCl ₃ : 5.09 (d, 1H, J=4.5, H ₁ "); 4.91-4.96 (m, 1H, H ₁₃); 4.38 (d, 1H, J=7.5, H ₁ "); 3.33 (s, 3H, H ₇ "); 0.88 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
intermedio 24		CDCl ₃ : 7.74 (m, 1H, Th); 7.30 (m, 1H, Th); 5.10 (d, 1H, J=4.3, H ₁ "); 5.01 (m, 1H, H ₁₃); 4.40 (d, 1H, J=7.6, H ₁ "); 4.21 (m, 2H, Th-CH ₂); 3.69 (s, 1H, H ₁₁); 3.34 (s, 3H, H ₇ "); 0.90 (t, 3H, J=7.4, H ₁₅).

composto 14		CDCl ₃ : 7.73 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 5.0-5.1 (m, 1H, H ₁₃); 4.37 (d, 1H, J=7.9, H _{1'}); 4.20 (m, 2H, Th-CH ₂); 0.87 (t, 3H, J=7.5, H ₁₅).
intermedio 23		CDCl ₃ : 7.71 (m, 1H, Th); 7.26 (m, 1H, Th); 5.08 (d, 1H, J=4.2, H _{1'}); 4.86-4.94 (m, 1H, H ₁₃); 4.39 (d, 1H, J=7.6, H _{1'}); 4.18 (m, 2H, Th-CH ₂); 3.32 (s, 3H, H ₇ "); 0.82 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 13		CDCl ₃ : 7.73 (m, 1H, Th); 7.28 (m, 1H, Th); 4.96-5.03 (m, 1H, H ₁₃); 4.35 (d, 1H, J=7.6, H _{1'}); 4.20 (m, 2H, Th-CH ₂); 0.83 (t, 3H, J=7.6, H ₁₅).
intermedio 6		DMSO-d ₆ : 4.8 (m, 2H, H ₁₃ and H _{1'} "); 4.43 (d, 1H, J=7.1, H _{1'} "); 0.79 (t, 3H, J=7.3, H ₁₅).
composto 1		CDCl ₃ : 4.75-4.69 (m, 1H, H ₁₃); 4.61 (d, 1H, J=7.1, H _{1'} "); 3.61 (s, 1H, H ₁₁ "); 3.19 and 3.16 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 2.38 (s, 3H, CH ₃ N).
composto 2		CDCl ₃ : 5.38-5.43 (m, 1H, H ₁₃); 4.48 (d, 1H, J=7.0, H _{1'} "); 3.30 and 3.16 (2s, 6H, Me ₂ N[O]); 2.93 (s, 3H, MeN[O]); 0.90 (t, 3H, J=6.5, H ₁₅).
intermedio 3		CDCl ₃ : 5.67 (m, 2H, CH ₃ '=CH ₄ "); 4.99 (d, 1H, J=4.4, H _{1'} "); 4.66-4.70 (m, 1H, H ₁₃); 4.54 (d, 1H, J=6.5, H _{1'} "); 3.30 (s, 3H, H ₇ "); 2.37 (s, 3H, CH ₃ N).

composto 3		CDCl ₃ : 5.66 (m, 2H, CH ₃ =CH ₄); 4.69-4.74 (m, 1H, H ₁₃); 4.60 (d, 1H, J=6.9, H ₁); 3.61 (s, 1H, H ₁₁); 2.66 (s, 3H, CH ₃ N).
composto 4		CDCl ₃ : 4.67-4.75 (m, 1H, H ₁₃); 4.39 (d, 1H, J=7.6, H ₁); 3.61 (s, 1H, H ₁₁); 2.38 (s, 3H, CH ₃ N).
Intermedio 7		CDCl ₃ : 5.08 (m, 1H, H ₁); 4.6-4.8 (m, 1H, H ₁₃); 4.48-4.54 (m, 1H, H ₁); 4.22 (m, 1H, H ₃); 3.39 and 3.34 (2s, 3H, conformers H ₇); 2.93 and 2.86 (2s, 3H, conformers CH ₃ N[CO]); 2.35 (s, 3H, NCH ₃); 2.19 and 2.14 (2s, 3H, conformers N[CO]CH ₃).
composto 5		CDCl ₃ : 4.96-5.05 (m, 1H, H ₁₃); 4.62 (d, 1H, J=7.3, H ₁); 2.92, 2.85 and 2.83 (3s, 6H, CH ₃ N and conformers CH ₃ N[CO]); 2.19 and 2.12 (2s, 3H, conformers N[CO]CH ₃).
Intermedio 11		CDCl ₃ : 5.05 (m, 1H, H ₁); 4.70 (m, 1H, H ₁₃); 4.40 (m, 1H, H ₁); 3.32 (s, 3H, H ₇); 2.25 (s, 6H, NMe ₂); 0.85 (m, 3H, H ₁₅).
Intermedio 12		CDCl ₃ : 4.98 (m, 1H, H ₁); 4.63 (m, 1H, H ₁₃); 4.45 (m, 1H, H ₁); 3.30 (s, 3H, H ₇); 2.27 (s, 6H, NMe ₂); 0.89 (m, 3H, H ₁₅).
Intermedio 13		CDCl ₃ : 5.03 (m, 1H, H ₁); 4.87 (m, 1H, H ₁₃); 4.45 (m, 1H, H ₁); 2.25 (s, 6H, NMe ₂); 0.81 (m, 3H, H ₁₅).



Intermedio 17		CDCl ₃ : 7.3-7.4 (m, 5H, Ph); 5.05-5.10 (m, 3H, CH ₂ Ph + H _{1''}); 4.86 (m, 1H, H ₁₃); 4.45 (m, 1H, H _{1'}); 3.30 (s, 3H, H _{7''}); 2.27 (s, 6H, NMe ₂); 0.84 (m, 3H, H ₁₅).
Intermedio 16		CDCl ₃ : 7.2-7.4 (m, 5H, Ph); 5.08 (m, 3H, H _{1''}); 4.98 (m, 1H, H ₁₃); 4.47 (m, 1H, H _{1'}); 3.30 (s, 3H, H _{7''}); 2.34 (s, 6H, NMe ₂); 0.88 (m, 3H, H ₁₅).
Intermedio 18		CDCl ₃ : 5.03 (m, 1H, H _{1''}); 4.84 (m, 1H, H ₁₃); 4.43 (m, 1H, H _{1'}); 3.28 (s, 3H, H _{7''}); 2.24 (s, 6H, NMe ₂); 0.86 (m, 3H, H ₁₅).
Intermedio 19		CDCl ₃ : 7.2-7.3 (m, 5H, Ph); 5.05 (m, 3H, H _{1''}); 4.87 (m, 1H, H ₁₃); 4.45 (m, 1H, H _{1'}); 3.75 (m, 2H, CH ₂ Ph); 3.30 (s, 3H, H _{7''}); 2.27 (s, 6H, NMe ₂); 0.83 (m, 3H, H ₁₅).

Esempio 1

Preparazione dell'intermedio 1

Ad una soluzione di Azitromicina (3 g, 4 mmol) in cloroformio (30 ml) è stato aggiunto acido metacloroperbenzoico (0.90 g, 4.1 mmol) in piccole porzioni e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La fase organica è stata diluita con CH₂Cl₂, lavata con soluzioni acquose al 10% di K₂CO₃, al 5% di NaHCO₃ e al 20% di NaCl, anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata dal solvente sotto vuoto. Il materiale grezzo è stato purificato attraverso una cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 93/7/0.7) a dare l'intermedio 1 (2.4 g, 78% resa) come solido bianco e l'intermedio 2 come sottoprodotto (223 mg, 8% resa).

$[M+1]^+$ 766

Esempio 2

Preparazione dell'intermedio 1 (seconda via sintetica)

Ad una soluzione di Azitromicina (35 g, 44.6 mmol) in metanolo (350 ml) sono stati aggiunti in sequenza sodio tungsteno (0.14 g, 0.44 mmol) sciolto in H₂O (0.5 ml) e per gocciolamento una soluzione di H₂O₂ (35%, 4.7 g, 49 mmol) in H₂O (4 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h, diluita con acqua (350 ml) e il metanolo è stato evaporato sotto vuoto. La soluzione acquosa è stata diluita con acido citrico (5% soluzione acquosa) (0.5 L) lavata con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml) e dopo aver aggiunto NH₃ conc. fino all'ottenimento di un pH = 9, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 0.4 L). La fase organica è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare l'intermedio 1 (28.1 g, 82% resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+$ 766

Esempio 3

Preparazione del composto 1

Ad una soluzione dell'intermedio 1 (28 g, 36.6 mmol) in metanolo (800 ml) è stato aggiunto per gocciolamento HCl conc. (8 ml) e la miscela di reazione è stata agitata per 3 h. Dopo essere stata neutralizzata con NH₃ conc. la soluzione è stata evaporata dal solvente. Il grezzo è stato disciolto in HCl 1N e lavato con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) e la fase acquosa addizionata di K₂CO₃ fino all'ottenimento di un pH alcalino. L'estrazione con etil acetato (4 x 100 ml) ha dato una fase organica che, dopo essere stata anidrificata con sodio solfato e filtrata ha dato il composto (225 mg, 90% resa) come solido bianco.



$[M+1]^+ 607$

Esempio 4

Preparazione dell'intermedio 2

L'intermedio 2 è stato ottenuto come sottoprodotto durante la sintesi dell'intermedio 1. La sua resa può essere massimizzata utilizzando un eccesso di ossidante.

 $[M+1]^+ 782$

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H₂O, B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 µl; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 2.75 min.; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 5

Preparazione del composto 2

Il composto 2 è stato preparato dall'intermedio 2 (220 mg, 0.28 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso la cromatografia Variant Mega Bond Elut (Silica 10 g cartridge, eluente da CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 85/15/1.5) ha dato il composto 2 (106 mg, 60% resa).

 $[M+1]^+ 623$

Esempio 6

Preparazione dell'intermedio 3

Una soluzione eterogenea dell'intermedio 1 (2.5 g, 3.26 mmol) in DMF (35 ml) è

stata agitata a ricadere per 40 minuti in presenza di un flusso di azoto. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, evaporata dalla DMF e, dopo diluizione con acqua ed etil acetato, la fase organica è stata estratta, la fase acquosa lavata con etil acetato. La soluzione organica riunita è stata lavata con una soluzione di NaCl al 20%, anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata dal solvente a temperatura ambiente. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/3/0.3) ha dato l'intermedio 3 (1.1 g, 45% resa).

$[\text{M}+1]^+ 705$

Esempio 7

Preparazione del composto 3

Il composto 3 è stato preparato dall'intermedio 3 (237 mg, 0.336 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso la cromatografia Variant Mega Bond Elut (Silica 20 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) ha dato il composto 3 (110 mg, 60% resa).

$[\text{M}+1]^+ 546$

Esempio 8

Preparazione dell'intermedio 4

L'intermedio 4 è stato preparato da 3'-desdimetilammينو-eritromicina A ossima (3 g, 4.25 mmol) ottenuta per ossidazione, pirolisi e riduzione di eritromicina A ossima secondo quanto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 00/42055 esempio 6 a nome Zambon Group, seguendo le procedure descritte in letteratura (Djokic S. et al J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1986, 1881). L'intermedio 4 (2.8 g, 95% resa) è stato ottenuto come solido bianco.

$[M+1]^+$ 692.

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H₂O, B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 µl; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 4.99 min.; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 9

Preparazione dell'intermedio 5

Una soluzione dell'intermedio 4 (2 g, 2.89 mmol), acido formico (0.22 ml, 5.78 mmol) e formaldeide in cloroformio (25 ml) è stata messa a riflusso per 4 h. La soluzione fredda è stata diluita con una soluzione di NaCl al 20% e NH₃ conc., la fase organica estratta e la fase acquosa lavata con etil acetato. La soluzione organica riunita è stata anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare un solido (2.2 g). La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 40M cartridge, eluente CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 98/2/0.2) ha dato l'intermedio 5 (1.57 g, 77% resa) come solido cristallino.

$[M+1]^+$ 707

Esempio 10

Preparazione del composto 4

Il composto 4 è stato preparato dall'intermedio 5 (200 mg, 0.28 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente CH₂Cl₂/MeOH/NH₃

98/2/0.2) ha dato il composto 4 (150 mg, 97% resa).

$[M+1]^+$ 549

Esempio 11

Preparazione dell'intermedio 7

Ad una soluzione dell'intermedio 6 (0.5 g, 0.68 mmol), ottenuto da Azitromicina seguendo la procedura descritta nel brevetto US 5,250,518 a nome Pliva, e trietilammina (0.14 ml, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) e THF (15 ml) è stata addizionata per gocciolamento a 0 °C una soluzione di cloruro di acetile (0.052 ml, 0.68 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata evaporata dal solvente, diluita con CH_2Cl_2 e lavata con una soluzione al 20% di NaCl a dare un solido grezzo. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 40S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 97/3/0.3) ha dato l'intermedio 7 (460 mg, 87% resa).

$[M+1]^+$ 778

Esempio 12

Preparazione del composto 5

Il composto 5 è stato preparato dall'intermedio 7 (370 mg, 0.48 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 98/2/0.2) ha dato il composto 5 (260 mg, 85% resa).

$[M+1]^+$ 620

Esempio 13

Preparazione del 2-(Tiazol-2-il-ammino)-etanolo (intermedio 8)

Ad una soluzione di 2-amminoetanolo (570 mg, 9.33 mmol) in etanolo (40 ml)



mantenuti in atmosfera di azoto sono stati aggiunti 3A setacci molecolari (1 g) e una soluzione di 2-tiazolcarbossilaldeide (1 g, 8.84 mmol) in etanolo (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 3 h, filtrata attraverso un setto di celite per rimuovere i setacci molecolari, addizionata con acido acetico (1 ml) e Pd/C 10% (0.7 g) e mantenuta sotto una p.s.i. di 30 per 2 h. La filtrazione attraverso un setto di celite e l'evaporazione sotto vuoto ha dato un grezzo solido che è stato purificato attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/8/0.8) a dare l'intermedio 8 (1 g, 70% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 159

CDCl_3 : 7.69 e 7.25 (2m, 2H, Th); 4.14 (s, 2H, CH_2Th); 3.66 (m, 2H, CH_2O); 2.85 (m, 2H, CH_2N); 2.3 (broad s, 2H, $\text{NH}+\text{OH}$).

Esempio 14

Preparazione del 9H-fluoren-9-il-metil-estere dell'acido (2-idrossi-etil)-tiazol-2-il-carbammico (intermedio 9)

Ad una soluzione dell'intermedio 8 (900 mg, 5.7 mmol) in diossano (20 ml) sono stati aggiunti per gocciolamento e contemporaneamente una soluzione di NaHCO_3 (960 mg, 11.4 mmol) in H_2O (20 ml) e una soluzione di 9H-fluoren-9-il-metilossi-carbonil cloroformiato (1.57 g, 6 mmol) in diossano (10 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 2 h, diluita con acqua ed estratta con etil acetato. La fase organica riunita è stata lavata con acido citrico (5% soluzione acquosa), anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente etil acetato/etere di petrolio 4/1) ha dato l'intermedio 9 (1.92 g, 88% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 381

CDCl_3 : 7.2-7.8 (m, 10H, Th+Fmoc); 4.95 e 5.17 (2m, 1H, CH); 4.68 (m, 2H, CH_2Th); 4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Fmoc}$); 3.4-3.8 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

Esempio 15

Preparazione del 9H-fluoren-9-il-metil-estere dell'acido (2-osso-etil)-tiazol-2-il-carbammico (intermedio 10)

Ad una soluzione dell'intermedio 9 (0.6 g, 1.57 mmol) in CH_2Cl_2 sono state aggiunte in sequenza, a 0 °C, TEMPO (3 mg, 0.019 mmol), una soluzione di KBr (19 mg, 0.157 mmol) in H_2O (1 ml) e per gocciolamento una soluzione di sodio ipoclorito (1.6 ml, 2.86 mmol) e NaHCO_3 (120 mg, 1.4 mmol) in H_2O (5 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 2 h, diluita con etil acetato e NaCl sat., la fase acquosa separata e lavata con etil acetato (3 x 20 ml). La fase organica riunita è stata lavata con NaCl sat., anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare l'intermedio 10 (560 mg, 93% resa) come un olio.

$[\text{M}+1]^+$ 379

CDCl_3 : 9.2 e 9.6 (2s, 1H, CHO); 7.2-7.8 (m, 10H, Th+Fmoc); 4.0-4.9 (m, 7H, $3\text{CH}_2+\text{CH}$).

Esempio 16

Preparazione dell'intermedio 12

Una miscela dell'intermedio 11 (16 g, 21.7 mmol), ottenuto da eritromicina A ossima secondo quanto descritto in letteratura (Djokic S. et al J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1986, 1881, in acrilonitrile (160 ml) è stata messa a riflusso per 7 h ed evaporata sotto vuoto dall'acrilonitrile in eccesso a dare un grezzo solido. La purificazione attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/5/0.5) ha dato l'intermedio 12 (6.9 g, 41% resa).

Esempio 17

Preparazione dell'intermedio 13

Ad una miscela dell'intermedio 12 (5 g, 6.3 mmol) e una soluzione di NH_3 in etanolo (1.5 M, 60 ml) è stato aggiunto Rh (5% su Al_2O_3 , 1 g). Dopo tre cicli di idrogenazione la miscela di reazione è stata agitata per 6 h in una atmosfera di idrogeno di 35 p.s.i.. La filtrazione attraverso un setto di celite, l'evaporazione sotto vuoto e la purificazione attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 85/15/1.5) hanno dato l'intermedio 13 (3.6 g, 57% resa).

Esempio 18

Preparazione dell'intermedio 14

L'intermedio 14 è stato preparato dall'intermedio 13 (2.15 g, 2.71 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 40S cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 85/15/1.5) ha dato l'intermedio 14 (1.6 g, 92% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 318

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H_2O , B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 μl ; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 0.21 min.; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 19

Preparazione del composto 6

Ad una soluzione dell'intermedio 14 (350 mg, 0.552 mmol) in etanolo (1 ml) sono stati aggiunti in sequenza 3A setacci molecolari (1 g) e tiazol-2-carbossialdeide (65 mg, 0.552 mmol). La soluzione è stata agitata per 3 h, filtrata attraverso un setto di celite per rimuovere i setacci molecolari ed è stata addizionata di Pd/C 10% (35 mg). Dopo tre cicli di idrogenazione la miscela di reazione è stata agitata per 2 h in una atmosfera di idrogeno di 20 p.s.i.. La filtrazione attraverso un setto di celite e l'evaporazione sotto vuoto ha dato un solido grezzo che è stato purificato attraverso una cromatografia Biotage (silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/6/0.6) a dare il composto 6 (54 mg, 13% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 732

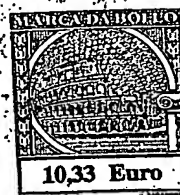
Esempio 20

Preparazione del composto 7

Ad una soluzione dell'intermedio 14 (0.4 g, 0.63 mmol) in etanolo (8 ml) sono stati aggiunti in sequenza 3A setacci molecolari (1 g) e tiazol-2-furaldeide (61 mg, 0.63 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 6 h, filtrata attraverso un setto di celite, addizionata di NaBH_4 (29 mg, 0.75 mmol) ed agitata per ulteriori 16 h. Dopo essere stata neutralizzata con l'aggiunta di acido acetico e agitando per 2 h, la soluzione è stata neutralizzata con NH_3 conc. ed evaporata. La miscela grezza è stata diluita con CH_2Cl_2 , filtrata dai sali inorganici e purificata attraverso una cromatografia Biotage (silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) a dare il composto 7 (24 mg, 6% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 358

Esempio 21



Preparazione del composto 8

Il composto 8 è stato preparato dall'intermedio 14 (0.35 g, 0.552 mmol) seguendo la procedura descritta per il composto 7, sostituendo la 2-furaldeide con la imidazol-4-carbossialdeide (54 mg, 0.552 mmol). Il prodotto grezzo è stato purificato attraverso una cromatografia Biotage (silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/7/0.7) a dare il composto 8 (24 mg, 7% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 358

Esempio 22

Preparazione del composto 9

Il composto 9 è stato preparato dall'intermedio 14 (0.35 g, 0.552 mmol) seguendo la procedura descritta per il composto 7, sostituendo la 2-furaldeide con la 2-tiofen-carbossialdeide (64 mg, 0.552 mmol). Il prodotto grezzo è stato purificato attraverso una cromatografia Varian Mega Bond Eliot (silica 20 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) a dare il composto 9 (22 mg, 6% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 366

Esempio 23

Preparazione dell'intermedio 15

Una soluzione dell'intermedio 14 (0.845 g, 1.33 mmol) in dicloroetano (20 ml) è stata mantenuta in atmosfera di argon ed addizionata in sequenza con 3A setacci molecolari (3 g), acido acetico (0.152 ml, 2.66 mmol), una soluzione dell'intermedio 10 (0.56 g, 1.4 mmol) in dicloroetano (10 ml) e tetrametil-ammonio-triacetossiboroidruro (0.596 g, 2.26 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 16 h, filtrata attraverso un setto di celite ed evaporata sotto vuoto.

La purificazione attraverso cromatografia Biotage (silica 40M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/6/0.6) ha dato l'intermedio 15 (390 mg, 30% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 499

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H_2O , B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 μl ; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 3.15 min.; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 24

Preparazione del composto 10

Ad una soluzione dell'intermedio 15 (390 mg, 0.39 mmol) in DMF (5 ml) è stata aggiunta per gocciolamento piperidina (1 ml) e la miscela di reazione è stata agitata per 1. Dopo diluizione con NaCl sat., il composto è stato estratto con etil acetato e la corrispondente fase organica anidrificata con sodio solfato, filtrata ed evaporata. La purificazione attraverso una cromatografia Varian Mega Bond Eliot (silica 20 g cartridge, eluente da CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 10 (249 mg, 82% resa).

$[\text{M}+1]^{2+}/2$ 388

Esempio 25

Preparazione dell'intermedio 16

L'intermedio 16 è stato preparato dall'intermedio 13 (0.6 g, 0.75 mmol) e benzaldeide (77 ml, 0.75 mmol) seguendo la procedura descritta per il composto

6. La purificazione attraverso una cromatografia flash (silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 16 (0.27 g, 41% resa).

$[\text{M}+1]^+ 882$

Esempio 26

Preparazione del composto 11

Il composto 11 è stato preparato dall'intermedio 16 (65 mg, 0.072 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 11 (47 mg, 90% resa).

$[\text{M}+1]^+ 725$

Esempio 27

Preparazione dell'intermedio 17

L'intermedio 17 è stato preparato dall'intermedio 13 (3.28 g, 4.15 mmol) e dall'estere benzilico dell'acido (6-osso-esil)-carbammico (1.03 g, 4.15 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 6. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 17 (320 mg, 60% resa).

$[\text{M}+1]^+ 1026$

Esempio 28

Preparazione dell'intermedio 18

L'intermedio 18 è stato preparato dall'intermedio 17 (2.2 g, 2.15 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi dell'intermedio 13 utilizzando Pd/C 10% (0.2 g) invece di Rh come catalizzatore. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 88/12/1.2) ha dato l'intermedio 18 (1.8

- 41 -

g, 91% resa).

$[M+1]^+$ 892

Esempio 29

Preparazione dell'intermedio 19

L'intermedio 19 è stato preparato dall'intermedio 18 (400 g, 0.1 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 6. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 88/12/1.2) ha dato l'intermedio 19 (320 mg, 73% resa).

$[M+1]^+$ 982

Esempio 30

Preparazione del composto 12

Il composto 12 è stato preparato dall'intermedio 19 (97 mg, 0.099 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato il composto 12 (43 mg, 80% resa).

$[M+1]^+$ 824

Esempio 31

Preparazione dell'intermedio 20

L'intermedio 20 è stato preparato dall'intermedio 4 (2.7 g, 3.9 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi dell'intermedio 12. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) ha dato l'intermedio 20 (2.5 g, 86% resa).

$[M+1]^+$ 746

Esempio 32





- 42 -

Preparazione dell'intermedio 21

Ad una soluzione dell'intermedio 20 (2.4 g, 3.2 mmol) in metanolo (30 ml) sono stati aggiunti NH_3 in metanolo (30 ml, soluzione 1.7 M) e Rh (5% su Al_2O_3 , 0.48 g) e la miscela di reazione è stata agitata per 3 h sotto un atmosfera di idrogeno di 35 p.s.i.. La filtrazione attraverso un setto di celite, l'evaporazione sotto vuoto e la purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) hanno dato l'intermedio 21 (1.8 g, 75% resa).

 $[\text{M}+1]^+$ 750

Esempio 33

Preparazione dell'intermedio 22

L'intermedio 22 è stato preparato dall'intermedio 21 (633 mg, 0.85 mmol) e dall'intermedio 10 (320 mg, 0.85 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi dell'intermedio 15. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) ha dato l'intermedio 22 (200 mg, 22% resa).

 $[\text{M}+1]^+$ 1112

HPLC-MS: colonna Zorbax SB-C18, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm; temperatura colonna 45°C; fase mobile A 0.1% acido formico in H_2O , B 0.1% acido formico in acetonitrile; gradiente 0 min. 5% di B, 8 min. 95% di B; flow rate 1 ml/min.; volume di iniezione 2 μl ; concentrazione del campione 0.5-1 mg/ml; rivelatore spettrometro di massa equipaggiato con sorgente di ionizzazione elettrospray, ionizzazione positiva; tempo di ritenzione 4.18 min.; tempo di corsa tot. 8 min. più 2 min. di riequilibrio.

Esempio 34

Preparazione dell'intermedio 23

L'intermedio 23 è stato preparato dall'intermedio 22 (190 mg, 0.17 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 10. La purificazione attraverso una cromatografia per gravità (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) ha dato l'intermedio 23 (200 mg, 60% resa).

$[\text{M}+1]^+ 890$

Esempio 35

Preparazione del composto 13

Il composto 13 è stato preparato dall'intermedio 23 (90 mg, 0.1 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia Biotage (Silica 12M cartridge, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) ha dato il composto 13 (45 mg, 61% resa).

$[\text{M}+1]^+ 732$

Esempio 36

Preparazione dell'intermedio 24

L'intermedio 24 è stato preparato dall'intermedio 21 (0.5 g, 0.67 mmol) e 2-tiazolcarbossilaldeide (76 mg, 0.67 mmol) seguendo la procedura descritta per la sintesi del composto 6. Il prodotto grezzo è stato purificato attraverso una cromatografia per gravità (Silica, eluente da $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/0 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) a dare l'intermedio 24 (250 mg, 44% resa).

$[\text{M}+1]^+ 848$

Esempio 37

Preparazione del composto 14

Il composto 14 è stato preparato dall'intermedio 24 (150 mg, 0.177 mmol)



- 44 -

segundo la procedura descritta per la sintesi del composto 1. La purificazione attraverso una cromatografia flash (Silica, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/9/0.9) ha dato il composto 14 (100 mg, 48% resa).

$[\text{M}+1]^+$ 689

Esempio 38

Attività farmacologica in vivo:

A) Dermatite acuta da contatto.

- Animali

Sono stati utilizzati gruppi di 5-6 topi CD1 (18-24 g).

- Somministrazione dei composti

Tutti i derivati macrolidici sono stati solubilizzati in Trans-phase Delivery System (TPDS), un veicolo contenente alcool benzilico 10%, acetone 40% e isopropanolo 50%.

15 microlitri dei composti (500 μg), disciolti in TPDS, sono stati applicati topicamente sulla superficie interna di una orecchia; 30 minuti dopo nella stessa area sono stati applicati 12 microlitri di una soluzione di acetato di tetradecanoilforbolo (TPA) alla concentrazione di 0.01% disciolto in acetone.

Sei ore dopo gli animali sono stati sacrificati mediante inalazione di CO_2 .

- Valutazione dei risultati

Sono stati utilizzati due metodi per valutare l'edema auricolare:

- a) Peso di una porzione definita di pinna auricolare.
- b) Misurazione dello spessore auricolare mediante un calibro di precisione a molla.

Il grado di edema è stato calcolato sottraendo il peso o lo spessore dell'orecchio

non trattato a quello dell'orecchio controlaterale trattato. Per determinare il grado di remissione dell'edema è stata quindi comparata la differenza (peso o spessore) dei gruppi trattati con TPA + macrolidi rispetto a quelli trattati con il solo TPA.

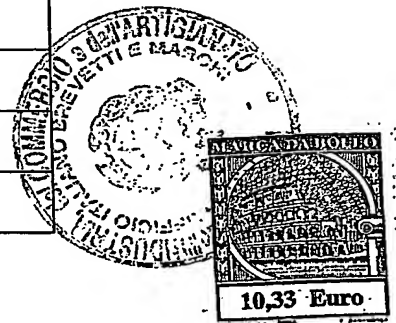
L'attività dei macrolidi è stata misurata utilizzando il metodo modificato di Zunic et coll. (1998): MDL (Lysyl) GDP, a non-toxic muramyl dipeptide derivative inhibits cytokine production by activated macrophages and protects mice from phorbol ester-and oxazolone-induced inflammation (J. Invest. Dermatol., 111(1), 77-82).

I dati relativi ad eritromicina ed azitromicina si riferiscono al trattamento in dose singola con 500 µg/orecchio.

I risultati ottenuti per alcuni composti di formula I, rappresentativi dell'intera classe, sono riportati nella seguente tabella.

Composto	Edema (inibizione %)	Metodo di misura dell'edema
Eritromicina	42	a
Azitromicina	40	a
1	56.7	a
2	25.3	a
3	34.4	a
4	16.5	a
5	40.5	a
8	29.7	a
12	39.5	b
13	44.7	a

Esempio 39



B) Infiammazione polmonare nel ratto indotta da LPS

- **Somministrazione**

I ratti hanno ricevuto endo-trachealmente, attraverso la via trans-orale, una singola dose di 0.4 mg/Kg di LPS (E.coli, sierotipo 026:6). La instillazione tracheale è stata condotta sotto anestesia con alotano e dopo 20 ore dalla somministrazione endo-tracheale di LPS/sol.salina gli animali sono stati sacrificati attraverso una overdose di uretano.

- **Lavaggio**

I polmoni sono stati lavati con quattro aliquote di 5 ml ciascuna di sol. salina con eparina 10 UI ml⁻¹. La sospensione cellulare è stata concentrata attraverso una centrifugazione a bassa velocità e il pellet cellulare è stato sospeso.

- **Conta delle cellule e differenziazione**

La conta totale delle cellule è stata effettuata in un emocitometro.

La conta differenziale è stata fatta da preparazioni cytopspin colorate con May-Grunwald-Giemsa (Tamaoki J., Tagaya E., Yamawaki I., Sakai N., Nagai A., Konno K., 1995. Effect of erythromycin on endotoxin-induced microvascular leakage in the rat trachea and lungs. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 151, 1582-8).

I ratti hanno ricevuto i composti da testare oralmente in dose di 100, 40 e 10 µmol/Kg come singola dose somministrata per via orale un'ora prima dell'esposizione con LPS.

Il valore di ED/50 è la dose che ha indotto il 50% di riduzione della conta dei neutrofili nel lavaggio fluido bronchiale.

Il dato relativo ad eritromicina si riferisce ad un trattamento orale in dose singola con 130 µmol/Kg.

Il risultato ottenuto per il composto 1 è riportato nella seguente tabella.

Composto	ED/50 $\mu\text{mol/Kg}$
eritromicina	non attiva
1	10

Risultati analoghi sono stati ottenuti con gli altri composti di formula I riportati negli esempi.

Esempio 40

Attività farmacologica in vitro:

Attività antibiotica

- Preparazione del test

Tutti i composti sono stati solubilizzati in DMSO come soluzione concentrata 100X ad una concentrazione di 12.8 mg/ml. La soluzione concentrata è stata diluita 1:100 nel medium di incubazione ad una concentrazione finale di 128 $\mu\text{g/ml}$ (DMSO 1% concentrazione finale). Per valutare la MIC, successive diluizioni 1:2 della soluzione concentrata 100X saranno preparate in DMSO e diluite 1:100 nel medium di incubazione.

- Metodo sperimentale

Per i composti sono state valutate le MIC (minimum inhibitory concentration) o la loro attività antibiotica a 128 $\mu\text{g/ml}$.

Le MIC sono state determinate in terreno liquido secondo la metodica descritta nel "Manual of Clinical Microbiology, 7th edition (1999), American Society for Microbiology"

I ceppi batterici utilizzati sono:

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

Staphylococcus aureus ATCC 29213 o ATCC 6538

Enterococcus faecalis ATCC 29212

Streptococcus pyogenes ATCC 19615

- Valutazione dei dati

I risultati sono espressi come MIC ($\mu\text{g/ml}$), valutata come la concentrazione più bassa della sostanza saggiata che inibisce completamente la crescita visibile a occhio nudo.

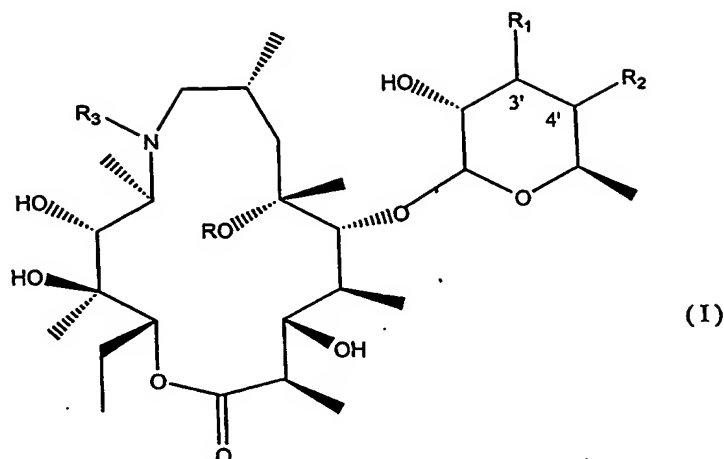
Sono stati testati tutti i composti esemplificati ed i risultati ottenuti per alcuni di essi, rappresentativi dell'intera classe di composti di formula I, sono riportati nella seguente tabella.

Composti	Sta.Aureus ATCC 29213 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Str.Pneum ATCC 49619 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Enter.Faec alis ATCC 29212 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Sta.Aureus ATCC 6538 128 ($\mu\text{g/ml}$)	Str.Pyogen es ATCC 19615 128 ($\mu\text{g/ml}$)
Eritromicina	0.25	0.12	1	-	-
12	>128	64	>128	-	-
6	64	8	64	-	-
1	-	-	>128	non attivo	non attivo

I dati riportati nella tabella indicano chiaramente che i composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono sostanzialmente privi di attività antibiotica.

Rivendicazioni

1) Un composto di formula



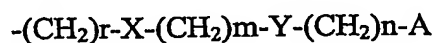
in cui

R è un atomo d'idrogeno o un metile

R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N,N-di-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-(C₁-C₃)-alchilammino oppure assieme a R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4';

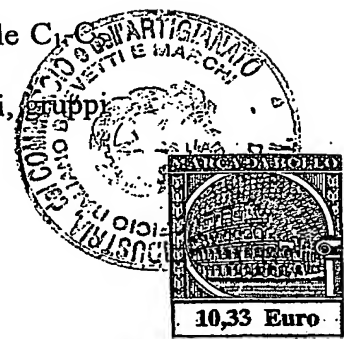
R₂ è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R₁ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4';

R₃ è un alchile C₁-C₅ lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrile, carbossile, ammino, alchile C₁-C₄ lineare o ramificato, gruppi C₁-C₄ alcossi, gruppi C₁-C₄ alcossicarbonilici, gruppi amminocarbonilici o ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini



contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ ed R₆ è un atomo d'idrogeno, un alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, un gruppo C₁-C₃ alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

Y è un gruppo C₆H₄, un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo oppure rappresenta O, S, SO, SO₂, NR₆ dove R₆ ha i significati sopra riportati;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 1 e 6;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R₃ può essere presente nella forma N-ossidata;

e loro sali farmaceuticamente accettabili;

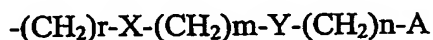
alla condizione che, quando R è un atomo di idrogeno ed R₁ è un gruppo dimetilammino, R₃ è diverso da un gruppo (C₁-C₃)-alchile.

2) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R₁ è un atomo d'idrogeno un gruppo N-metil-N-(C₁-C₃)-alchilammino, un gruppo N-metil-N-(C₁-C₃)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C₁-C₄)-acil-N-metilammino oppure R₁ assieme a R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

3) Un composto secondo la rivendicazione 2 in cui R₁ è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-acetil-N-metilammino oppure R₁ assieme ad R₂ forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

4) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R₃ è un alchile (C₁-C₃) lineare

o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidrilie, carbossile, ammino, alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato, gruppi C_1-C_4 alcossi e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

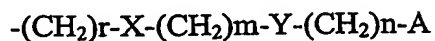
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.

5) Un composto secondo la rivendicazione 4 in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina,

pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

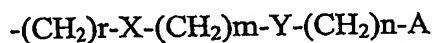
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.

6) Un composto secondo la rivendicazione 5 in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 3;

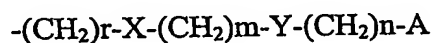
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-

ossidata.

7) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N-metil-N-(C_1-C_3)-alchilammino, un gruppo N-metil-N-(C_1-C_3)-alchilammino-N-ossido, un gruppo N-(C_1-C_4)-acil-N-metilammino oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'; contemporaneamente R_3 è un alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato, un benzile eventualmente sostituito con uno o due sostituenti scelti tra nitro, ossidril, carbossile, ammino, alchile (C_1-C_3) lineare o ramificato, gruppi C_1-C_4 alcossi e ciano oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

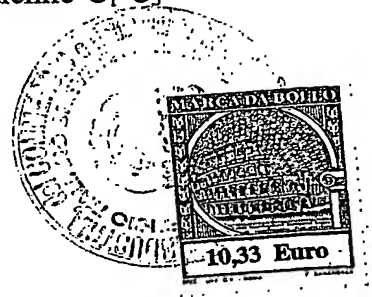
Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre atomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo; oppure, quando n è diverso da 0, è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno, un alchile C_1-C_3 lineare o ramificato;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

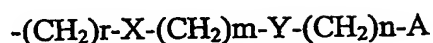
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.



8) Un composto secondo la rivendicazione 7 in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo;

X è O oppure NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile a cinque o sei termini scelto tra pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, ossazolo, tiazolo, piridina, pirimidina, triazolo e tiadiazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

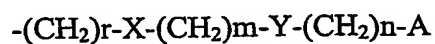
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.

9) Un composto secondo la rivendicazione 8 in cui R_3 è un metile, un benzile oppure una catena di formula



in cui

A è un atomo d'idrogeno, un fenile oppure un eteroarile scelto tra tiofene, furano, imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo;

X è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

Y, quando n è 0, è un gruppo C_6H_4 o un eteroarile scelto tra tiofene, furano,

imidazolo, tiazolo, piridina e triazolo; oppure, quando n è 1, è NR_6 ed R_6 è un atomo d'idrogeno;

r è 3;

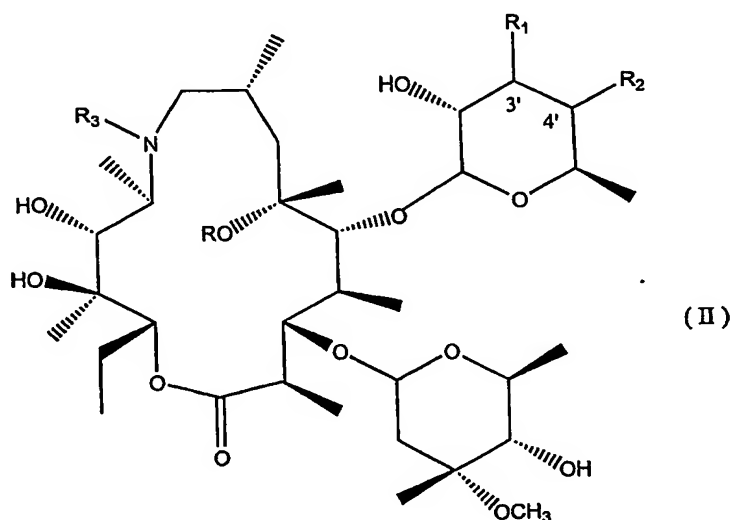
m è un numero intero scelto tra 1 e 2;

n è un numero intero scelto tra 0 e 1;

inoltre l'atomo di azoto a cui è legato R_3 può essere presente nella forma N-ossidata.

10) Un composto secondo la rivendicazione 9 in cui R_1 è un atomo d'idrogeno, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dimetilammino-N-ossido, un gruppo N-acetil-N-metilammino oppure R_1 assieme ad R_2 forma un legame tra gli atomi di carbonio in 3' e 4'.

11) Un processo per preparare un composto secondo la rivendicazione 1 che comprende la rimozione dell'L-cladinosio in posizione 3, attraverso una reazione di idrolisi, dai derivati di Azitromicina di formula



in cui

R , R_1 , R_2 ed R_3 sono definiti come nella rivendicazione 1.

12) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui nella formula II il sostituito

R₃ è un metile.

13) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui la rimozione del cladinosoio viene effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale e di un solvente organico protico.

14) Una composizione farmaceutica contenente un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto secondo la rivendicazione 1 in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

15) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 14 utile per il trattamento di patologie infiammatorie.

16) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 14 utile per il trattamento di patologie respiratorie.

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 BM

